Münster.1932.№67

Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.
(Direktor: Professor Dr. H. Freund)

Zur physiologischen und pathologischen Bedeutung „adenosinartiger" Stoffe.

✣

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster (Westfalen)

Vorgelegt von

Alfred Wenzel, Zahnarzt
aus Recklinghausen.

1 ∘ 9 ∘ 3 ∘ 2

GEDRUCKT VON G. A. HULSWITT, MÜNSTER (WESTF.), SCHILLERSTRASSE

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelm-Universität zu Münster (Westf.)

Dekan:	Berichterstatter:
Prof. Dr. Herzog	Prof. Dr. K. Zipf.

1932.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Seit der Isolierung der Adenylsäure aus der quergestreiften Muskulatur durch Embden [1]) ist in zahlreichen Untersuchungen festgestellt worden, daß sie ein im Organismus überall verbreitetes Intermediär- oder Zerfallsprodukt ist. Im besonderen spielt sie im Muskelstoffwechsel eine wesentliche Rolle. Sie kommt nach Lohmann [2]) im Muskel zur Hauptsache nicht frei vor, sondern als Adenylpyrophosphorsäure (Adenosintriphosphorsäure). Außerdem ist neuerdings durch Embden [3]) nachgewiesen worden, daß im Herzmuskel noch ein Dinukleotid, also eine Adenosindiphosphorsäure vorkommt. Die Verkettung der Adenylsäure mit der Pyrophosphorsäure stellt nach Meyerhof [4]) die organische Komponente des Kofermentes der Milchsäurebildung dar, während die anorganische Komponente das im Muskel vorkommende Magnesium ist. Die Aufgabe des Kofermentes soll sein, die Phosphorsäure auf die aus dem Glykogen abgespaltene Glykose zu übertragen und dadurch in zerfallsbereite Hexosemonophosphorsäure überzuführen. Eine zweite Aufgabe des Koferm.ntes besteht nach Meyerhof [4]) in einer nachfolgenden Wiederbeseitigung der Phosphorsäure. Bei diesem enzymatischen Vorgang wird die Adenylpyrophosphorsäure abwechselnd in Orthophosphorsäure und Adenylsäure gespalten und wieder aufgebaut. Die engen Beziehungen zwischen Koferment und Adenylsäure sind vor allem auch von Euler und Myrbäck [5]) nachgewiesen worden.

Bei der Spaltung der Adenylpyrophosphorsäure kann, wie Embden [6]) und seine Schule nachgewiesen haben, aus dem Adeninring Ammoniak abgespalten werden.

Die Adenylsäure ist in allen daraufhin untersuchten Organen und im Blut nachweisbar. [7]) Auch in der Galle wird sie nach Rothmann [8]) ausgeschieden.

Außer den erwähnten drei Adenylsäuren kommt im Organismus wahrscheinlich auch das phosphorsäurefreie Adenosin vor. Daraufhin deutet zum mindesten die Tatsache, daß Adenosin nach Calvery [9]) im Harn ausgeschieden wird. Die stoffwechselphysiologische Bedeutung der „adenosinartigen" Substanzen ist damit hinreichend gekennzeichnet.

Die „adenosinartigen" Stoffe haben eine charakteristische pharmakologische Wirkung. Diese besteht in einer Herabsetzung des Tonus der kleinen Gefäße, Kapillaren und Venen mit den daraus für den Gesamtkreislauf resultierenden Folgen. Von ähnlich wirkenden körpereigenen Stoffen der Cholin- und Histamingruppe lassen sich die „adenosinartigen" Substanzen durch ihre darmhemmende Wirkung abgrenzen. Außer der gefäßerweiternden und blutdrucksenkenden Wirkung haben sie mit den acetylcholin- und histaminähnlichen Körpern die uteruserregende Wirkung gemeinsam.

Die „adenosinartigen" Stoffe sind also normale gefäßerweiternde Stoffwechselprodukte. Als solche spielen sie, wie Zipf [10]) nachgewiesen hat, eine wichtige Rolle bei zahlreichen örtlichen Kreislaufregulationsvorgängen (reaktive Hyperämie, Arbeitshyperämie usw.), die nicht oder nur mittelbar abhängig vom Nervensystem verlaufen.

Die physiologische Bedeutung der „adenosinartigen" Stoffe wird weiter erhärtet durch den von uns geführten Nachweis, daß die Adenylsäure auch in der Milch ausgeschieden wird. Diese ist möglicherweise ein normales Stoffwechselprodukt der bekanntlich nukleoproteidreichen Milchdrüse.

Das Vorkommen von „adenosinartigen" Stoffen in der Milch wurde auf zweifache Weise bewiesen:

1. biologisch,
2. chemisch.

Zum biologischen Nachweis bedienten wir uns der Wirkung auf den Blutdruck, auf den isolierten Kaninchendünndarm und auf den isolierten Meerschweinchenuterus. Für die Blutdruckversuche wurden als Versuchstiere Kaninchen in tiefer Aethernarkose verwendet. Durch letztere gelingt es, die Wirkung von etwa gleichzeitig vorhandenem Histamin auszuschalten. Am Kaninchen in tiefer Aethernarkose wirkt Histamin nicht blutdrucksenkend, sondern blutdrucksteigernd, während die blutdrucksenkende Wirkung der „adenosinartigen" Stoffe voll erhalten bleibt. Die Abgrenzung gegen acetylcholinähnliche Stoffe geschah durch Atropinvorbehandlung des Versuchstieres, wodurch die Acetylcholinblutdrucksenkung aufgehoben wird.

Schon die intravenöse Injektion von 1 ccm frischer Kuhmilch bewirkt beim Kaninchen eine starke Blutdrucksenkung. Dasselbe ist der Fall bei der Verwendung von Milchextrakten.

Als solche wurden verwendet:

1. Kuhmilch-Frischfiltrat,
2. Kuhmilch-Kochfiltrat und
3. Kuhmilch-Trichloressigsäureextrakt.

Zur Herstellung des Kuhmilch-Frischfiltrates wurde frische Kuhmilch durch Essigsäurezusatz vom Kasein und Fett befreit, filtriert und neutralisiert.

Bei den Kochfiltraten wurde Kuhmilch-Frischfiltrat gekocht und erneut filtriert.

Zur Herstellung des Trichloressigsäureextraktes wurde Kuhmilch-Frischfiltrat zunächst mit Trichloressigsäure (in Substanz oder als 20%ige Lösung) enteiweißt und filtriert. Das eiweißfreie Filtrat (der Kürze wegen Tr.-Filtrat) wurde im Vakuum bei einer Temperatur unter 50° C auf ein kleines Volumen eingeengt und durch Aetherextraktion von der Trichloressigsäure befreit. Darauf wurde das extrahierte Filtrat im Vakuum bei einer Temperatur unter 50° C zur Trockene eingeengt, der Trokkenrückstand mehrmals mit absolutem Alkohol und hernach mit Aether gewaschen, im Luftstrom getrocknet und in aq. dest. gelöst. Die Extrakte waren eiweißfrei, gaben eine positive Orcinreaktion beim Kochen, eine positive Diazoreaktion (gelborange) und enthielten an Chloriden auf Kochsalz berechnet ca. 0,53 %.

Alle diese Extrakte senkten den Blutdruck des atropinisierten Kaninchens in tiefer Aethernarkose. Am isolierten Kaninchendünndarm wirkten sie hemmend, am isolierten Meerschweinchenuterus erregend. Damit war der biologische Nachweis, daß der wirksame Stoff Adenylsäure ist, erbracht. Der chemische Nachweis geschah in der Weise, daß eine größere Menge des Tr.-Extraktes im siedenden Wasserbad mit verdünnter Salzsäure hydrolysiert wurde, das abgespaltene Adenin, wie früher von Zipf [11]) beschrieben, als Adeninsilber gefällt und als Adeninpikrat identifiziert wurde. Der qualitative Nachweis der gebundenen Pentose wurde, wie oben erwähnt, durch Kochen mit dem Bialschen Orcinreagens durchgeführt. Auf die Bestimmung der dritten Komponente, der Phosphorsäure wurde verzichtet.

Ueber die physiologische Bedeutung hinaus spielen die „adenosinartigen" Stoffe eine bedeutsame Rolle bei abnorm gesteigerten Stoffwechsel oder bei allen mit vermehrtem Zell- oder Blutplättchenzerfall einhergehenden pathologischen Prozessen.

Solche Vorgänge sind beispielsweise die Blutgerinnung (Blutplättchenzerfall), die Hämolyse und der Zellzerfall bei Gewebszertrümmerung und chirurgischen Operationen. Außerdem werden sie frei bei jeder Verarbeitung tierischer Organe, die mit Zellzerstörung einhergeht. Von Zipf [7]) ist früher schon darauf hingewiesen worden, daß die Adenylsäure wahrscheinlich auch entsteht im Fieber, bei Infektionen und bei Entzündungsprozessen. Es lag nahe, die „adenosinartigen" Stoffe auch in entzündlichen Exsudaten, beispielsweise im Eiter zu suchen, umso mehr, als nach Zipf [7]) Eiterserum depressorisch wirkt. Der Nachweis wurde wieder auf biologischem und chemischem Wege erbracht. Frischer, möglichst blutfreier Eiter (von Mastitiden) wurde zunächst durch scharfes Zentrifugieren in Eiterkörperchen und zellfreie Eiterflüssigkeit getrennt, und aus beiden in der oben beschriebenen Weise Extrakte hergestellt. Ein Teil der Extrakte wurde biologisch geprüft, ein anderer Teil zum chemischen Nachweis verwendet. Sowohl die Extrakte aus Eiterkörperchen wie aus Eiterserum — die ersteren stärker — wirkten am atropinisierten Kaninchen in tiefer Aethernarkose blutdrucksenkend, am isolierten Kaninchendünndarm hemmend und am isolierten Meerschweinchenuterus erregend.

Der chemische Nachweis, der ebenfalls in der oben erwähnten Form durchgeführt wurde, ergab das Vorhandensein von Adenylsäure. Sowohl der biologische als auch der chemische Adenylsäurenachweis gelang nur im frischen Eiter. Eiter aus alten, kalten Abszessen enthält keine „adenosinartigen" Stoffe. Durch Säurehydrolyse verlieren die Eitertrichloressigsäure-Extrakte ihre Wirksamkeit. Zusammen mit dem biologischen Befund spricht dies gegen das gleichzeitige Vorhandensein von histaminähnlichen Stoffen. Die depressorische Wirkung des frischen Eiterserums und der Extrakte aus frischem Eiter beruht demnach auf dem Gehalt an „adenosinartigen" Stoffen.

Der Nachweis „adenosinartiger" Substanzen wurde weiterhin im Blaseninhalt der mit ultraviolettem Licht bestrahlten menschlichen Haut versucht. Der Blaseninhalt stammte von Patienten, die auf ultraviolette Bestrahlung mit Blasenbildung reagierten. Die Blasen wurden 24 Stunden nach der Bestrahlung mittels Venüle steril punktiert. Der so gewonnene U. V.-Blaseninhalt enthielt keine „adenosinartigen" Stoffe in wirksamer Konzentration. Dagegen war eine darmerregende Substanz nachzuwei-

sen, deren Natur nicht weiter bestimmt wurde. Dieser Befund spricht nicht dagegen, daß nicht ursprünglich doch „adenosinartige" Stoffe gebildet, aber im Verlaufe der 24 Stunden entweder resorbiert oder, was wahrscheinlicher ist, als vergängliche Stoffe von Frühgiftcharakter fermentativ zerstört worden sind. Der Blaseninhalt könnte sich ebenso verhalten, wie nach Freund [12]) Serum beim Stehen, in dem bekanntlich nach dem Schwinden der Frühgiftwirkung sich Spätwirkungen nachweisen lassen, zu denen auch die Darmerregung gehört. Das wird sehr wahrscheinlich gemacht durch die Versuche mit Blaseninhalt bei der experimentellen Verbrühung des Kaninchenohres.

Diese Untersuchungen sind in folgender Weise durchgeführt worden. Bei narkotisierten Kaninchen (Urethan oder Aether) wurden ein oder beide Ohren durch 10 Minuten langes Eintauchen in Wasser von 56—58° C gebrüht. Nach kurzer Zeit kam es in den meisten Fällen zur Ausbildung mehr oder minder zahlreicher Blasen, vor allem auf der Innenseite des Ohres. Diese Blasen wurden angestochen und die Blasenflüssigkeit in einer Petrischale aufgefangen. Der eingetrocknete Extrakt wurde in wenig physiologische Kochsalzlösung aufgenommen und biologisch untersucht. Frischer Kochsalzextrakt und das daraus hergestellte Kochfiltrat (Erhitzen im siedenden Wasserbad und Filtrieren) zeigte am Blutdruck und Darm eine typische Adenylsäurewirkung. In gleicher Weise wirkt der aus frisch eingetrocknetem Brandblaseninhalt nach dem obigen Verfahren hergestellte Extrakt. Läßt man den fermenthaltigen Kochsalzextrakt einige Zeit stehen, so werden die „adenosinartigen" Stoffe zerstört. Der Brandblaseninhalt ist dann am Blutdruck unwirksam und wirkt am Darm erregend. Diese Wirkung des Blaseninhaltes ist auf den Gehalt an histaminähnlichen Stoffen zurückgeführt worden. [13]) Schon damals machten die Autoren die Beobachtung, daß Blasenflüssigkeit aus Brandblasen kurz nach der Verbrennung einen höheren Gehalt an histaminähnlichen Substanzen aufwies als 12 Stunden alte Blasenflüssigkeit. Die Abnahme des Gehaltes an histaminähnlichen Stoffen in Brandblasen ist durch eine Zunahme der Blasenflüssigkeit und durch eine Resorption in die Blutbahn erklärt worden.

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß im Brandblaseninhalt zwei Arten von Stoffen vorkommen können. Der frische Brandblaseninhalt enthält „adenosinartige" Stoffe. Diese haben

Frühgiftcharakter, denn sie werden in kurzer Zeit fermentativ zerstört.

Aelterer Brandblaseninhalt enthält, wie schon frühere Autoren nachgewiesen haben, eine blutdrucksenkende, darmerregende Substanz.[13]) Da Extrakte aus frischem Brandblaseninhalt nach Säurehydrolyse im siedenden Wasserbad, also unter Bedingungen, unter denen histaminähnliche Stoffe wirksam bleiben, unwirksam werden, so kann nur angenommen werden, daß histaminähnliche Stoffe in frischem Brandblaseninhalt nicht vorhanden sind.

Das Auftreten „adenosinartiger" Stoffe im frischen Brandblaseninhalt macht es wahrscheinlich, daß diese Substanzen für die lokale Hyperämie, wie sie bei umschriebener Verbrennung oder Verbrühung auftritt, verantwortlich gemacht werden müssen. In gleicher Weise muß eine Mitbeteiligung dieser Stoffe auch für den toxischen Kreislaufkollaps nach ausgedehnten Verbrennungen und Verbrühungen angenommen werden. Diese Annahme wird gestützt durch den Nachweis, daß ein verbrühtes Ohr mehr „adenosinartige" Stoffe enthält als das dazugehörige unbehandelte Kontrollohr.

Bei den dazugehörigen Versuchen wurde in der Weise vorgegangen, daß ein Ohr eines narkotisierten Kaninchens durch 10 Minuten langes Eintauchen in Wasser von 56—58° C verbrüht wurde. Das andere Ohr blieb unbehandelt und diente zur Kontrolle. Auf die Verbrühung hin entwickelte sich an dem betreffenden Ohr eine starke Hyperämie. In den meisten Fällen kam es auch zur Blasenbildung. Nach verschieden langer Zeit, meist nach einer Stunde, wurde das Kaninchen aus der Carotis entblutet, und beide Ohren sofort zu Extrakten verarbeitet, die biologisch und chemisch auf den Gehalt an „adenosinartigen" Stoffen untersucht wurden. Nach zahlreichen Vorversuchen wurde bei der Extraktherstellung folgendermaßen vorgegangen. Die abgeschnittenen Ohren wurden gleichzeitig von zwei Untersuchern möglichst rasch zerkleinert und in zwei Wiegegläschen mit ca. 50 ccm 12 %iger Trichloressigsäure gebracht, deren Gewichte vorher genau bestimmt waren. Nach erneuter Feststellung des Gewichtes wurde mit 12 %iger Trichloressigsäure auf 100 ccm aufgefüllt und nach 18—20 stündigem Stehen im Eisschrank (unter öfterem Umschütteln) durch ein trockenes Faltenfilter filtriert. Der eiweißfreie Tr.-Extrakt wurde entweder

in der oben beschriebenen Weise zu einem trichloressigsäurefreien Trockenextrakt verarbeitet und in aq. dest. gelöst biologisch ausgewertet, oder ein gemessener Teil des Tr.-Extraktes wurde neutralisiert und mit aq. dest. auf ein passendes Volumen verdünnt. Auch dieser neutralisierte Tr.-Extrakt wurde biologisch untersucht.

Zum qualitativen chemischen Nachweis wurde ein Teil des Tr.-Extraktes mit verdünnter Salzsäure im siedenden Wasserbad hydrolysiert und, wie oben bereits beschrieben, das Adenin als Pikrat isoliert. Bei Verwendung von Extraktmengen, die gleiche Mengen Ohr-Trockensubstanz enthielten, konnte schon aus der Adeninpikratausbeute der Gehalt an „adenosinartigen" Stoffen geschätzt werden. Der quantitativen Adenylsäurebestimmung diente die Uranylnitratmethode von Jackson [14]) — Fällung der Adenylsäure durch Uranylnitrat und Stickstoffbestimmung in der Fällung nach Kjeldahl. Die damit gefundenen Adenylsäuremengen wurden auf das Ohr-Trockengewicht bezogen, das in jedem Versuch für beide Ohren besonders bestimmt wurde. — Der qualitative biologische Nachweis ergab, daß die Tr.-Extrakte aus normalem und gebrühtem Ohr große Mengen „adenosinartiger" Stoffe enthalten. Die Säurehydrolysate waren unwirksam. Die Tr.-Extrakte enthalten also keine wirksamen Mengen von aktivem Histamin. Der Blutdruckversuch am atropinisierten Kaninchen in tiefer Aethernarkose ergab, daß aktives Histamin, aber auch Acetylcholin nicht vorhanden waren. In einzelnen Fällen wurden die Tr.-Extrakte auch quantitativ am Blutdruck und am isolierten Kaninchendünndarm miteinander verglichen.

Tabelle I.

mg% Adenylsäure pro 100 g Trockenohr		Zunahme in %
Normales Ohr	Gebrühtes Ohr	
170	217	28
392	426	9
248	451	82
239	625	162
396	613	55
465	592	27
237	300	27

Die Ergebnisse des biologischen und chemischen Nachweises stimmen miteinander überein. Wie Tabelle I zeigt, enthält das gebrühte Ohr regelmäßig mehr „adenosinartige' Stoffe als das normale. Die geringste Zunahme des Adenylsäuregehaltes im gebrühten Ohr beträgt 9 %, die größte beträgt 162 %.

Damit ist bewiesen, daß, wie schon die Versuche mit Brandblaseninhalt vermuten ließen, bei der Verbrennung, sei es durch gesteigerten Stoffwechsel, sei es direkt durch Zellzerfall, große Mengen kreislaufwirksamer „adenosinartiger" Stoffe entstehen. Ihre Bildung erklärt zwanglos die am Orte der Verbrennung auftretende starke Hyperämie. Ist diese Tonusabnahme der Gefäße, wie es bei großen, flächenhaften Verbrennungen oder Verbrühungen der Fall ist, über größere Gefäßgebiete verbreitet, so muß es zu denselben Erscheinungen kommen, wie wir sie bei direkter intravenöser Injektion von „adenosinartigen" Stoffen beim Tier beobachten. Dasselbe ist natürlich der Fall, wenn vom Orte der Entstehung wirksame Mengen „adenosinartiger" Stoffe in die Blutbahn gelangen. Diesen Vorgängen muß eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des toxischen Kreislaufkollapses bei Verbrennungen zugeschrieben werden. Ob neben den „adenosinartigen" Substanzen dabei noch andere körpereigene gefäßerweiternde Stoffe beteiligt sind, ist oft behauptet worden und an sich nicht unmöglich. Der überzeugende Beweis dafür steht aber noch aus.

Zusammenfassung:

1. In der Milch wird Adenylsäure als normales, intermediäres Stoffwechselprodukt ausgeschieden.

2. In frischen Eiterkörperchen und zellfreier Eiterflüssigkeit ist Adenylsäure enthalten. Alter Eiter enthält keine „adenosinartigen" Stoffe mehr.

3. Der Inhalt von durch Ultraviolett-Bestrahlung entstandenen Blasen enthält nach 24 stündiger Entnahme keine „adenosinartigen" Substanzen mehr. In Uebereinstimmung mit anderen Autoren wurde die Anwesenheit eines darmerregend wirkenden Stoffes festgestellt.

4. In frischem Brandblaseninhalt sind „adenosinartige" Stoffe nachweisbar. Alter Brandblaseninhalt enthält infolge fermentativer Zerstörung keine derartigen Substanzen mehr. Wie im Ultraviolett-Blaseninhalt, so ist in alter Brandblasenflüssig-

keit eine darmerregende Substanz nachweisbar, die höchstwahrscheinlich erst später entsteht.

5. Das gebrühte Kaninchenohr weist einen höheren Adenylsäuregehalt auf als das unbehandelte Kontrollohr.

6. Die Bildung gefäßerweiternder „adenosinartiger" Stoffe in entzündlichen Exsudaten (Eiter), im Brandblaseninhalt und im verbrannten Gewebe sind als Ursache der Entzündungs- und Verbrennungshyperämie in Betracht zu ziehen. Bei ausgedehnten Verbrennungen sind sie als Ursache des dabei vorkommenden toxischen Kreislaufkollapses anzusehen.

Literaturverzeichnis:

1. **G. Embden** und **H. I. Deutike:**
   Hoppe-Seyler's physiol. Chem. 1930 Bd. 190; S. 62.
2. **Karl Lohmann:**
   Naturwissenschaften, 1929, Jhg. 17; S. 624;
   und Biochem. Z. 1931; Bd. 233; S. 460.
3. **G. Embden:**
   Verh. d. deutsch. Ges. Med. 44. Kongreß. Wiesbaden 1932.
4. **O. Meyerhof, K. Lohmann** und **K. Meyer:**
   Biochem. Z. 1931. Bd. 237; S. 437.
   O. Meyerhof, K. Lohmann:
   Naturwissenschaften 1931, Jhg. 19. S. 575.
   O. Meyerhof:
   Ebenda: S. 923.
5. **Euler u. Myrbäck:**
   Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 1929; Bd. 181; S. 1.
6. **G. Embden:**
   Klin. Wschr. 1930. S. 1337.
7. **K. Zipf:**
   Ebenda: 1931. S. 1521.
8. **H. Rothmann:**
   Verh. dtsch. Ges. im. Med. 1930. S. 160.
9. **H. O. Calvery:**
   Journ. biol. chem. 1930. Bd. 86. S. 263.
10. **K. Zipf:**
    Verh. d. dtsch. Ges. inn. Med. 44. Kongreß. Wiesbaden 1932
    u. Verh. d. dtsch. pharmakol. Ges. 1. Tg. Wiesbaden 1932.
11. **K. Zipf:**
    Arch. exp. Pathol. 1931. Bd. 160 S. 592.
12. **H. Freund:**
    Arch. exp. Pathol. 1920. Bd. 86; S. 266. u. Bd. 88; S. 39.
13. **K. E. Harris:**
    Heart, 1927. Bd. 14; S. 161.
    Und **T. Lewis u. R. T. Grant:**
    Ebenda: 1924: Bd. 11; S. 209.
14. **H. Jackson jr.:**
    Journ. biol. chem. 1923. Bd. 57; S. 121. u. 1924. Bd. 59;
    S. 529.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 6. Januar 1907 zu Witten a. d. Ruhr als Sohn des Eis.-Ingenieurs Albert Wenzel. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule zu Recklinghausen, trat ich Ostern 1918 in die Oberrealschule dortselbst ein. Ostern 1927 verließ ich die Schule mit dem Reifezeugnis. Ich studierte vom Sommersemester 1927 ab Zahnheilkunde in Münster, wo ich im Dezember 1931 mein Staatsexamen bestand. Sodann widmete ich mich im Pharmakologischen Institut meiner Doktor-Dissertation.